

Comparaison des effets broncho-dilatateurs des adrénérgiques et de la théophylline par voie aérosol.

ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ LE COBAYE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 23 MARS 1973

PAR

Pierre HIARD

Président du Jury : M. le Professeur HARICHAUX
Juges : M. le Professeur QUICHAUD
: M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur BAILLET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551524_0023

Comparaison des effets broncho-dilatateurs des adrénergiques et de la théophylline par voie aérosol.

ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ LE COBAYE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 23 MARS 1973

PAR

Pierre HIARD

Président du Jury : M. le Professeur HARICHAUX
Juges : M. le Professeur QUICHAUD
: M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur BAILLET

Comparaison des effets branchio-dilatateurs des adrénorégulateurs et de la théophylline par voie intraveineuse. ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ LE COCHON

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Spécialité d'Anesthésie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 20 JUIN 1973



PAR M. J. VAN DER WOUDE

Proefschrift op 20 juni 1973
Afdeling Fysiologie
Medische Faculteit
Universiteit Leiden

A ma femme,

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A mes grands-parents,

A mon frère.

Avec toute mon affection.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre HARICHAUX,
Professeur Titulaire de Physiologie,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de Service,
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

L'intérêt que vous avez bien voulu me
témoigner au cours de mes premières années
d'études m'a été extrêmement précieux.

J'ai pu bénéficier de votre enseignement
hospitalier après celui de la Physiologie et
de la Pharmacologie.

Vous avez bien voulu me confier la mise
à jour de ce sujet et me consacrer une partie
importante de votre temps pour me guider.

Je veux aujourd'hui vous exprimer toute
ma reconnaissance et vous assurer de ma gra-
titude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean QUICHAUD,

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de Service,

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

De la Séméiologie à la Pathologie,
j'ai pu bénéficier de la clarté de vo-
tre enseignement.

J'ai eu la chance d'effectuer un
stage dans votre service, où vous m'avez
accueilli avec bienveillance.

Vous avez accepté d'être de mes ju-
ges, permettez-moi de vous exprimer mon
admiration et tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean BAILLET,

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Expérimentale
et Comparée,
Médecin des Hôpitaux.

J'ai pu bénéficier de votre enseignement et vous avez accepté d'être de mes juges, c'est pour moi un très grand honneur.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude et tout mon respect.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Au C.H.U. d'AMIENS,

- Monsieur le Professeur HARICHAUX,
Biologiste des Hôpitaux,
- Monsieur le Professeur QUICHAUD,
Médecine Générale,
- Monsieur le Professeur PERDU,
Chirurgie Générale.

A l'Hôpital d'ABBEVILLE,

- Monsieur le Docteur BAL,
Chirurgie Générale,
- Monsieur le Docteur QUINTYN,
Chirurgie Générale,
- Monsieur le Docteur DEZOTEUX,
Médecine Générale.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Jacques LIENARD,
Assistant de Faculté, Assistant des Hôpitaux,

Je vous remercie d'avoir bien voulu m'aider de vos précieux conseils, tant en matière d'expérimentation pharmacologique que de discussion des résultats.

Je n'oublierai pas l'enseignement de Pharmacologie que j'ai reçu de vous, et vous prie de croire à mes sentiments amicalement déférents.

A Monsieur Alain POIZOT,
Maître ès-Sciences,
Assistant au Laboratoire de Physiologie,

Je te remercie de m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail en me faisant bénéficier de tes nombreuses connaissances.

Nous nous connaissions depuis le début de nos études, je suis heureux de te renouveler mon amitié.

A Monsieur Michel FREVILLE,
Maître ès-Sciences,
Assistant au Laboratoire de Physiologie,

Avec mes remerciements et mon amitié.

Au personnel du Laboratoire de Physiologie et tout particulièrement à Madame PRUDHOMME et Monsieur CLABAULT, avec mes remerciements.

A tous mes amis.

INTRODUCTION

Très tôt utilisés comme thérapeutiques broncho-dilatatrices, après que leurs propriétés pharmacologiques aient été décrites sur le territoire bronchique au début du siècle dernier, les adrénérgiques ont subi -tout au moins en France- un certain ostracisme. Notamment, les travaux de DEBIDOUR et CLAUDE (1939), HAMBURGER, MILLIEZ et HALPERN (1947) et d'autres auteurs ont montré l'existence d'effets bronchoconstricteurs paradoxaux qui en ont fait déconseiller l'emploi.

La dualité, maintenant bien connue, des récepteurs adrénérgiques α et β , a permis à certains auteurs (NAGASAKA et coll., 1964 ; PHILIPPOT et GOFFART, 1963 ; HARICHAUX et coll., 1964) d'expliquer expérimentalement ces effets indésirables. HARICHAUX et coll. (1967) ont pu généraliser cette notion de bronchoconstriction de nature α , et il est usuel de préconiser des adrénérgiques les plus sélectivement β^+ en matière de thérapeutique bronchodilatatrice.

Si les énigmes sont maintenant levées dans ce dilemme, il n'en reste pas moins que les adrénérgiques ne sont qu'une des solutions possibles pour obtenir une bronchodilatation. Il est, par exemple, anecdotique de rappeler que l'éthanol fut proposé à cette fin ! ...

Toute une série de substances, classées "musculotropes", et qui sont de connaissance fort ancienne, extériorisent des propriétés spasmolytiques, et plus spécialement bronchodilatatrices, tout à fait satisfaisantes et sans effets secondaires. Pourquoi la mode les a-t-elle fait rejeter de la thérapeutique ? "Habent sua fata...".

Peut-être une certaine difficulté d'adapter ces produits à la forme d'aérosols de poche (dits "spray-do-

seurs") est-elle une des explications plausibles. Toutefois, la possibilité récente de produire des aérosols de théophylline (pas encore commercialisés) a incité HARICHAUX et collaborateurs à comparer expérimentalement les effets bronchodilatateurs des adrénérgiques et de la théophylline. Ayant, pour notre part, pu modestement participer à ces recherches, c'est l'ensemble de ces résultats inédits que nous présenterons dans ce travail.

PREMIERE PARTIE

POSITION DU PROBLEME

Le présent travail porte sur une comparaison expérimentale des effets bronchodilatateurs des aérosols de théophylline et des aérosols adrénergiques. Il nous paraît donc nécessaire de rappeler l'essentiel des effets pharmacologiques observés sur la fibre lisse en général (et plus spécialement bronchique), de ces deux catégories de substances, employées par voie générale.

I - PROPRIETES INHIBITRICES MUSCULAIRES DES ADRENERGIQUES -

1) Dualité α et β :

a) Dualité d'action des adrénergiques :

La notion de dualité d'effet des adrénergiques est connue depuis fort longtemps. Ainsi, peu après qu'OLIVER et SCHAFER aient mis en évidence les propriétés hypertensives et hypotensives de l'adrénaline, DALE (1906) parvenait à inverser ces effets hypertensifs après injection d'extrait d'ergot de seigle, et observait alors une action dépressive de l'adrénaline. Par la suite, cette propriété inversive fut découverte pour de nombreuses autres substances, dénommées sympatholytiques.

Dans le prolongement de ces constatations, CHATONNET et VIAL (1956-1957) découvrirent la possibilité d'inverser les effets presseurs de l'adrénaline par l'administration répétée de sympathicomimétiques divers.

Plus tard, on découvrait des possibilités d'inversion d'effets d'autres sympathicomimétiques, y compris celles d'inverser également les effets de ceux qui étaient connus comme hypotenseurs. BUTTERWORTH (1949), GUTMAN et BEYTH (1964) mirent ainsi en évidence une action vasopressive de l'isoprénaline chez le rat.

Même certains adrénergiques fortement hypertenseurs, tels que la noradrénaline, peuvent faire apparaître des effets inverses après l'action de certaines substances. KARIM (1964) l'observe chez le Chat ; SOLMYO et WOO (1967) sur l'artère pulmonaire de Poulet.

Pour permettre une classification pratique des adrénérergiques et de leurs effets, on utilise la notion classique de récepteurs adrénérergiques α et β ; elle présente l'avantage de permettre d'une façon quelque peu algébrique de prévoir ou expliquer tel ou tel phénomène après adjonction d'adrénérergiques à telle ou telle dose, même si l'on n'arrive pas encore à différencier nettement les modes d'action chimique des adrénérergiques sur des récepteurs chimiques difficilement définissables.

b) Dualité des récepteurs adrénérergiques :

Cette notion de récepteur adrénérergique α et β est due à ALQUIST (1948). Par la suite (v. plus loin), les récepteurs β ont été différenciés en β_1 et β_2 (LANDS et coll., 1967).

Admettant la possibilité d'une différence d'effet d'un même produit, il fallait donc admettre deux actions contraires de la même substance, sur deux récepteurs différents, dits "adrénérergiques", et engendrant deux effets différents, voire opposés.

La notion de dualité des récepteurs adrénérergiques permet une extension des actions des deux types.

Classiquement, le plus souvent la stimulation des récepteurs de type α provoque une action activatrice, tandis que la stimulation des récepteurs de type β provoque une action inhibitrice. En fait, l'éclatement de la catégorie β en β_1 et β_2 complique un peu cette façon de voir simpliste.

Certaines substances, telles que les sympatholytiques classiques, abolissent les effets des adrénérergiques sur les récepteurs α en supprimant l'action activatrice ; d'autres substances abolissent l'action du récepteur en supprimant l'inhibition. Ces substances sympatholytiques sont donc capables de supprimer un des modes d'action, et si l'adrénérergique peut activer les récepteurs α et β , il laissera apparaître le 2ème type d'action par apparition

d'un effet contraire, sans parler d'auto-inversion, terme que l'on a longtemps admis.

La dualité d'effet des récepteurs α et β peut être représentée sur un tableau (tableau I).

Il est possible d'attribuer aux divers adrén-
nergiques des actions α^+ ou β^+ prépondérantes.

Il est classiquement admis par exemple que la noradrénaline a un caractère surtout α^+ , peu β^+ , l'adrénaline agissant sur les deux types de récepteurs, et des substances comme l'isoprénaline, l'orciprénaline, le salbutamol ayant une action à prédominance β^+ .

Cependant, l'effet obtenu sera fonction de la dose de substance utilisée et du nombre de récepteurs α ou β présents qui seront stimulés préférentiellement suivant l'adrénergique utilisé.

2) Propriétés inhibitrices musculaires des adrénor- giques sur les fibres lisses :

a) Fibre lisse digestive :

Il est facile de constater expérimentalement les propriétés inhibitrices des adrénnergiques sur la fibre lisse digestive, notamment sur un fragment d'intestin isolé. Ceci tient à la prépondérance d'une population de ré-
cepteurs adrénnergiques de type β_1 qui, activés, provoquent un relâchement des fibres lisses digestives.

Ainsi, la noradrénaline (pourtant α^+) a un effet inhibiteur. Il en est de même pour l'adrénaline et évidemment les autres adrénnergiques β^+ spécifiques, tels que l'isoprénaline, l'orciprénaline, le salbutamol, etc...

Les adrénnergiques s'avèrent inhibiteurs et dilatateurs réguliers du sphincter pylorique (HARICHAUX et coll., 1962) et provoquent une perte de l'auto-rythmicité pylorique corrélative à une augmentation du débit pylorique.

Il est possible par l'action d'un inhibiteur β (D.C.I.) d'inhiber l'action de l'isoprénaline et de conclure à un mécanisme adrénnergique de type β^+ sur la motricité antrale et pylorique.

RECEPTEURS α	RECEPTEURS β_1	RECEPTEURS β_2
Coeur	augmentation de la fréquence	
Vaisseaux	Vasoconstriction	vasodilatation
Bronches	Constriction	Dilatation
Intestins	Contraction	
Urètre	Contraction	
Déférent	Contraction	
Myomètre	Contraction	Relâchement
Membrane nictitante	Contraction	Crûte du tonus
Muscle pilo-moteur	Contraction	

- TABLEAU I -

ACTIVITE DES PRINCIPAUX RECEPTEURS α , β_1 et β_2 SELON LEUR DEFLECTION.

b) Action sur la corne utérine de la ratte :

On a admis depuis très longtemps que les récepteurs adrénérquiques de la corne utérine de ratte étaient de deux types α ou β , et différemment répartis suivant l'état oestral de la ratte (ABE, 1970).

Il est aisé de provoquer un relâchement d'oscillations spontanées de la corne utérine de ratte par tous les types d'adrénérquiques : noradrénaline à doses particulièrement faibles, (HARICHAUX et coll., 1972), adrénaline, isoprénaline (BUTTERWORTH et RANDALL, 1970 ; ABDEL-AZE et BAKMY, 1972), salbutamol (BRITAIN, 1971).

3) Effets bronchomoteurs des adrénérquiques :

Dès le début des essais des adrénérquiques sur les bronches, il est apparu deux types d'effets caractérisant une dualité entre un effet bronchomoteur constricteur ou bronchoconstriction (DIXON et BRODIE, 1903) et un effet bronchomoteur dilatateur ou bronchodilatation (GAMRAT, 1909).

Après GAMRAT, cette bronchodilatation adrénérquique fut retrouvée par de nombreux auteurs dont nous ne citerons que les plus anciens.

- . Sur organe isolé (TRENDELENBOURG, 1912 ; MACHT et TING, 1921) ;
- . Sur poumon ventilé et perfusé (LOHR, 1924) ;
- . Sur poumon perfusé par la trachée (SOLLMANN et OETTINGEN, 1927 ; WARNANT, 1929) ;
- . Sur trachée (DIXON et RAMSON, 1912 ; SOLLA et SYMES, 1914).

Cet effet bronchodilatateur fut amplement confirmé par la suite et admis couramment comme effet normal, puis attribué à des récepteurs β abondants, après leur description par ALQUIST (1948), et plus exactement β_2 .

Cependant, dans de nombreuses expériences, l'action préalable d'un agent bronchoconstricteur est nécessaire pour l'extérioriser, et d'autre part cet effet fut con-

testé très tôt par certains expérimentateurs (voir notamment les revues générales de WYSS 1952 et WIDDICOMBE 1963).

Si la noradrénaline provoque un effet bronchoconstricteur par son action principalement α^+ , les autres adrénergiques à caractère β^+ provoquent une bronchodilatation.

Il est possible d'observer une dualité d'effets de différents adrénergiques, en fonction du territoire musculaire lisse stimulé (tableau II).

Cependant, nous excluerons dans ce chapitre l'action des différents bloquants α^- ou β^- .

II - PROPRIETES INHIBITRICES MUSCULAIRES DE LA THEOPHYLLINE -

1) Mode d'action :

La théophylline (1-3 diméthyl-xanthine) se trouve à l'état naturel dans les feuilles de thé. Elle fut très tôt synthétisée (travaux de FISCHER). Ses propriétés diurétiques la firent rapidement essayer en clinique, mais son insolubilité la rendant vite intolérable, elle demeura longtemps oubliée.

a) Préparation :

Per os, elle donne souvent des douleurs et des nausées, mais par administration sous forme de suppositoires, elle peut susciter une irritation de la muqueuse rectale.

Elle est souvent douloureuse, par voie I.M. et en S.C. Elle est mieux supportée en IV. lente.

C'est la combinaison avec diverses amines (éthylène diamine donnant l'aminophylline par exemple) qui permet la solubilisation de cette base la plus active de la série xanthique (HAZARD, 1938 ; JEQUIER, 1941). Mais, ce n'est qu'ultérieurement que la production d'aérosols fut techniquement rendue possible, permettant la nébulisation de solutions concentrées facilement utilisables (TAPLIN et coll., 1949).

ACTION DE	BRANCHE, RECEPTEURS β_2 PREDOMINANTS (BC = bronchoconstriction BD = bronchodilatation)	VAISSEAUX (RECEPTEURS α et β_2) (VC = vaso-constriction VD = vaso-dilatation)	CORNE UTERINE DE RATTE
Nor-Adrénaline (α^+)	BC BD possible après inhibiteur α	VC par action α^+ sur les récepteurs α	Contraction à faible dose
Adrénaline (α^+ et β^+)	BD de règle par action β^+ sur les récepteurs β_2 prédominants BC possible après inhibition β , par action α^+ sur les rares récepteurs α	VC de règle par action α^+ VD possible après inhi- bition des récepteurs α , par action β^+ sur les récepteurs β_2	Inhibition
Isoprénaline (β^+)	BD de règle par action β^+ sur les récepteurs β_2 prédominants BC possible par faible action α^+	VD de règle par action β^+ sur les récepteurs β_2	Inhibition
Orciprénaline (β^+) Salbutamol (β^+)	BD plus sélective		Inhibition Inhibition très importante

- TABLEAU II -

DUALITE DES EFFETS DE DIFFERENTS ADRENERGIQUES SUR LA FIBRE LISSE

b) Propriétés pharmacologiques :

Les premières études expérimentales et cliniques de la théophylline ont rapidement mis en évidence ses principales propriétés pharmacodynamiques qu'elle partage avec d'autres xanthines de la même série : caféine et théobromine. Dans l'ensemble, la théophylline est la plus efficace des trois, exception faite de l'action tonique sur le muscle strié où la caféine garde la première place.

Considérée ensuite comme un tonicardiaque, et un dilatateur des vaisseaux coronaires, la théophylline possède aussi des actions analeptiques respiratoires et bronchodilatatrices. Cependant, si l'on connaît les effets de la théophylline sur différents territoires, il est difficile d'en déterminer le mode d'action périphérique, dont divers aspects métaboliques commencent à être connus et, d'ailleurs, interfèrent avec ceux du mode d'action des adrénérgiques (v. notamment JACK, 1971), (tableau III).

2) Action de la théophylline sur la fibre lisse :

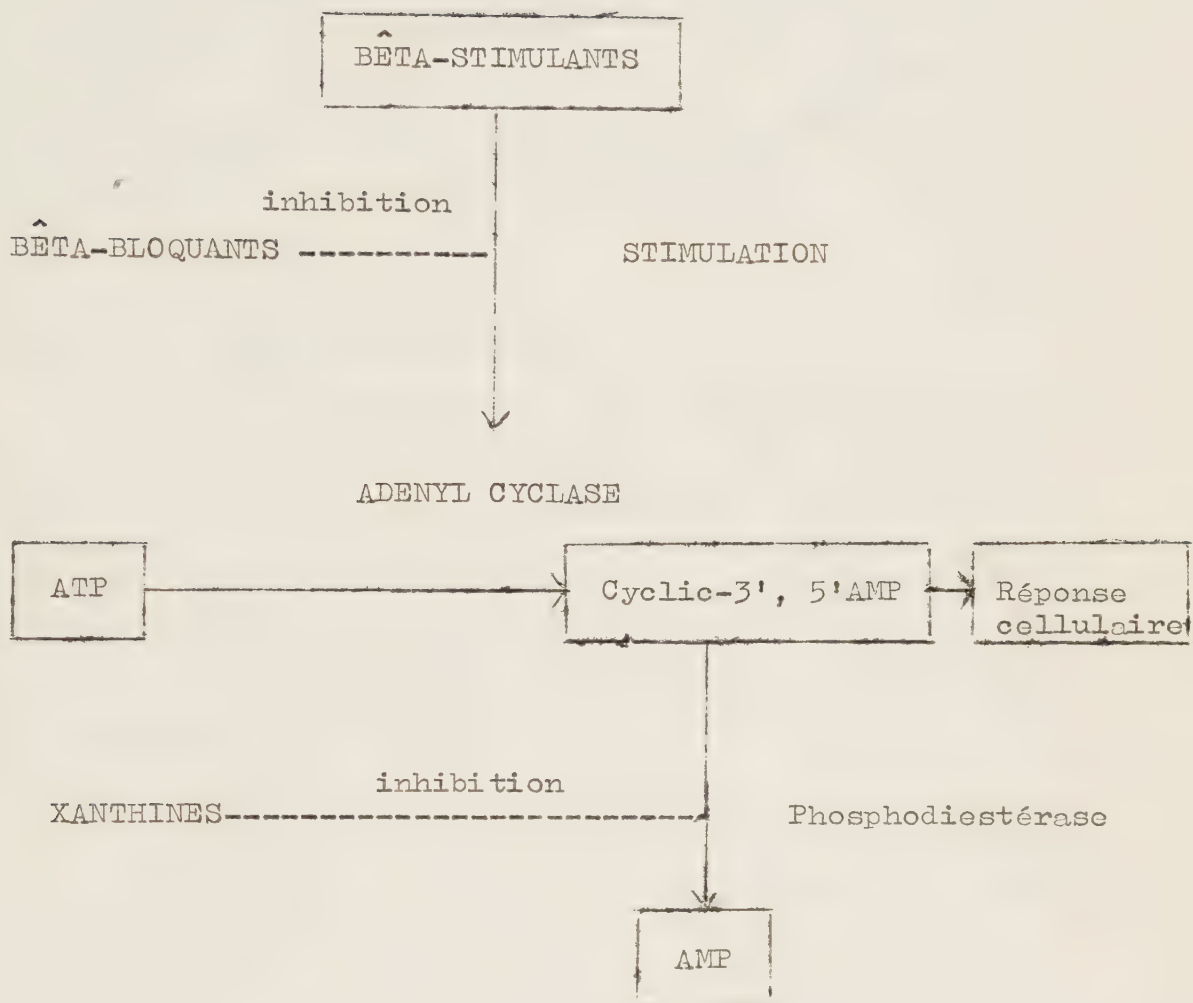
Depuis longtemps, l'action inhibitrice de la théophylline sur la fibre lisse a été étudiée, comme en rend compte le rapport de QUEVAUVILLER et coll. (1955).

a) Action sur les vaisseaux :

On observe une action vasodilatatrice des coronaires très spectaculaire (CRAVER et CAMERON, 1950), voir notamment aussi les travaux de OETTEL (1943), WINDER et KAISER (1948).

Cette vasodilatation serait précédée d'une ~~contraction transitoire~~ (BECCARI, 1948).

La théophylline est donc un des dilatateurs coronariens tonicardiaques auquel on peut faire appel dans le traitement de l'infarctus du myocarde expérimental (MOKOTOFF et coll., 1945). Cependant, l'action vasodilatatrice est plus générale et s'exerce aussi au niveau d'autres territoires.



ATP : adénosine triphosphate

AMP : adénosine monophosphate

- TABLEAU III -

ACTION PERIPHERIQUE DES ADRENERGIQUES ET INTERACTION
DES XANTHINES

b) Action sur les fibres lisses digestives :

Expérimentalement, il est possible d'induire l'inhibition de contractions provoquées par le Ba Cl_2 sur duodénum isolé de rat (GAVEND, 1953) ou un relâchement des fibres musculaires de l'estomac in situ de chiens traités par la théophylline (VANLERENBERGHE et coll., 1951), mais c'est un faible antagoniste de l'histamine sur l'iléon de Cobaye (GRANDJEAN, 1948).

c) Action sur l'utérus :

La théophylline exerce ses effets spasmolytiques sur d'autres fibres lisses où elle est toujours plus active que la caféïne et la théobromine : c'est le cas pour l'utérus de lapine. Cependant, la fibre utérine in situ est stimulée (QUEVAUVILLER, 1955), et on donnerait à l'origine de ces excitations une action musculotrope, la paralysie de certains ganglions moteurs induisant au contraire une action inhibitrice (HUKUHARA, 1941).

3) Action de la théophylline sur la broncho-motricité :

Cette action dilatatrice bien connue de la théophylline a été montrée in vitro sur diverses préparations : anneaux isolés de trachée de Cobaye (CASTILLO et de BEER, 1947) et même sur bronche isolée humaine (HAWKINS et SCHILD, 1951). Elle est l'application, au cas particulier, de l'action générale spasmolytique de la théophylline toujours employée actuellement à cette fin.

On peut mettre également cette action en évidence par la perfusion de préparations trachée - bronches - poumons isolés.

In vivo, la théophylline relâche le tonus des bronches enregistré expérimentalement chez le Cobaye par la résistance bronchique au temps d'insufflation de la respiration artificielle (HAMBURGER et HALPERN, 1948).

Elle s'oppose aussi chez le Cobaye aux broncho-spasmes acétylcholinique et histaminique.

Ainsi, depuis longtemps, la théophylline fut utilisée dans les états dyspnéiques et asthmatiformes où son action analeptique cardio-respiratoire s'allie à son effet bronchodilatateur (GALUP, 1953).

L'introduction d'autres agents bronchodilatateurs agissant par un tout autre mécanisme (v. ci-dessus) et utilisés sous forme d'aérosols a permis une nouvelle forme d'études de ce produit.

Ainsi, CANDER et COMROE (1955) ont comparé les effets bronchodilatateurs de l'Isuprel* (en aérosol) et de l'Aminophylline sur des sujets asthmatiques, l'aminophylline étant injectée par voie intra-veineuse et permettant un effet maximum du dapanone et de l'isuprol.

L'activité bronchodilatatrice in vitro sur anneaux isolés de trachées de cobayes d'adrénaline et de papavérine d'une part, d'aminophylline d'autre part, a montré la même action antagoniste vis-à-vis de l'acétylcholine (CARMINATTI et CATTORINI, 1966).

La théophylline s'oppose donc bien aux agents bronchoconstricteurs et se comporte comme un antispasmodique ou bronchodilatateur efficace.

DEUXIEME PARTIE

METHODE PERSONNELLE

Nous discuterons successivement :

- 1) Les diverses méthodes expérimentales usuelles (chez l'animal) d'étude de la bronchomotricité,
- 2) La technique originale employée,
- 3) La comparaison de ces méthodes et la discussion de leurs avantages et inconvénients.

I - RAPPEL DES DIFFERENTES METHODES D'ETUDE -

La multiplicité des diverses techniques expérimentales proposées pour étudier la bronchomotricité dénote qu'aucune d'elles n'est parfaitement adaptée à son objet.

Nous tenterons donc ici une énumération de toutes ces techniques (sur l'animal) sans aborder le détail d'aucune d'elles, mais en citant leurs principales caractéristiques.

Nous étudierons successivement les méthodes pratiquées sur organes isolés et in vivo.

1) Sur organe isolé :

Dès 1876, HORWATH proposait l'emploi de l'anneau trachéal isolé dans un bain de survie, et par la suite CASTILLO et de BEER (1946) celui de plusieurs années montés en chaînettes.

Ces techniques sont maintenant bien précisées et fort utilisées (LIVINGSTONE, 1970), à titre analytique.

NADEL et WIDDICOMBE (1962) ont proposé l'étude de la motricité de l'anneau trachéal isolé laissé in situ avec son innervation et son irrigation.

D'autres méthodes utilisent les variations de pression exercées sur un segment de cobaye (MARTIN et PROCTOR en 1958; JIMIESON, 1962 ; WELLENS, 1965).

Cependant, toutes ces méthodes ont en commun l'étude de la motricité trachéale, qui n'est peut être pas identique à la bronchomotricité.

C'est pourquoi l'on préfère de beaucoup des méthodes, soit sur appareil respiratoire entier (SOLLMANN

et OETTINGEN, 1927), pour l'étude des variations de résistance bronchique à un liquide isotonique (solution de Locke à 37°C), soit sur appareil respiratoire isolé en survie (DELAUNOIS, 1964), permettant l'étude de variations de pression trachéale sur poumon isolé dans une enceinte rigide et ventilée.

2) In vivo :

Parmi les méthodes in vivo, la plus connue est celle de KONZETT et RÖSSLER (1940), complétée par HALPERN (1942 et 1947).

Elle est couramment utilisée pour les tests pharmacologiques.

Elle consiste en la mesure, par des soupapes manométriques, des volumes successifs envoyés dans l'appareil pulmonaire de l'animal par une pompe à régime pulsatile (type Palmer), l'animal étant anesthésié thorax ouvert.

La variation des résistances bronchiques modifie les volumes insufflés, ce qui se traduit immédiatement sur l'enregistrement.

PARROT et coll. (1962), en reprenant cette technique, l'ont simplifiée par la mesure des variations de pression et non plus des variations de volume.

Il est possible aussi d'intercaler dans le circuit animal-pompe une capsule de Marey (CHARLIER et VANDERSMISSSEN, 1964).

Que ce soit en mesure de volume ou en mesure de pression, ces méthodes nécessitent une ventilation en pression positive (10 à 15 cm d'eau), et une importante ventilation alvéolaire qui provoque une alcalose respiratoire. On est donc loin, dans ces conditions, des normes ventilatoires décrites par KLEINMANN et RADFORD (1964) pour l'animal de 70 à 90 g. En outre, pour l'étude des adrénergiques, l'alcalose n'est pas indiquée.

D'autres méthodes comme celle de la broncho-graphie, par substances opaques aux rayons X (KILBRUM, 1959) peuvent être d'un certain intérêt.

L'espèce animale préconisée généralement par les divers auteurs est le Cobaye, dont la bronche réagit particulièrement à bon nombre de substances. De plus, il peut recevoir des injections de substances par voie intra-veineuse.

II - TECHNIQUE PERSONNELLE -

La méthode mise au point par HARICHAUX et coll. (1964) est dérivée de celle de KONZETT et ROSSLER et de celle de CHARLIER et de VANDERSMISSSEN, et utilise un électromanomètre pour mesurer et enregistrer les variations de pression bronchique d'insufflation.

Description de notre technique (figure 1) :

Notre technique est appliquée chez le cobaye (mâle exclusivement, de 450 à 700 g), anesthésié à l'uréthane I.P. ($\leq 1\text{g/Kg}$).

Dans le premier temps, on dissèque et isole la trachée, où l'on place une sonde trachéale. On isole ensuite une jugulaire (qui sera utilisée par les injections intra-veineuses) et une carotide (qui permettra la prise de la pression artérielle).

Il est également possible de placer deux électrodes-aiguilles en sous cutané pour l'enregistrement d'un électrocardiogramme.

L'animal est placé en contention modérée surtout pour les pattes antérieures, et sur coussinet thermostatique pour réduire la thermolyse.

L'animal est mis en ventilation par une pompe pulsatile type Idéal-Palmer, à la fréquence de 72 c/m et de 0,9 ml/100 g. Nous réglons notre débit d'insufflation suivant les normes précédemment décrites (KLEINMANN

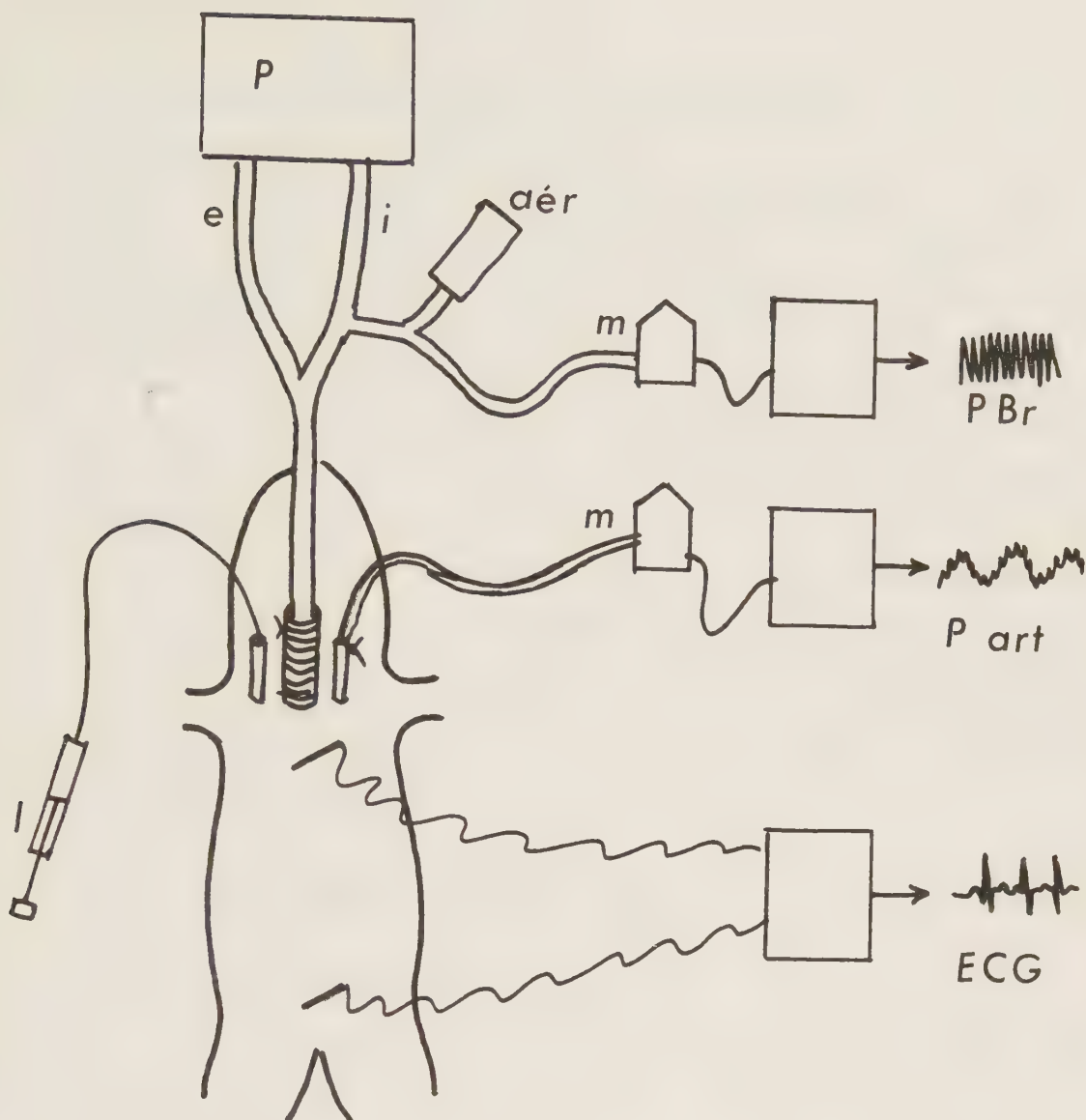


Fig 1 SCHEMA DE MONTAGE

P = Pompe Palmer, avec circuit inspiratoire (i)
et expiratoire (e)

m = Deux électromanomètres, pour enregistrements con-
tinus de la pression bronchique (P Br) et artériel-
le (P art)

ECG = Prise de l'E.C.G.

aér = aérosol - doseur

I = Injection IV.

et RADFORD), et qui correspondent le mieux à la ventilation normale de cette espèce.

Nous montons la capsule manométrique en dérivation sur le circuit inspiratoire, par l'intermédiaire d'un cathéter rempli d'eau. Cette capsule est par ailleurs connectée à l'électromanomètre.

Une augmentation de la pression enregistrée traduit une augmentation de la résistance en aval, et donc une bronchoconstriction, et vice-versa pour les bronchodilatations.

Il est possible d'autre part de brancher en dérivation sur le circuit inspiratoire une tubulure adaptable pour l'emploi d'aérosols parfaitement dosés. L'inconvénient mineur de cette adjonction réside dans un artefact net sur l'enregistrement, et qui correspond à la bouffée de fréon délivrée.

III - DISCUSSION DE CES METHODES -

1) Avantage de notre méthode :

L'électromanométrie nous assure une très grande sensibilité, et son emploi se révèle aussi très fidèle et très pratique.

Ceci nous permet d'opérer sous ventilation avec faible volume courant ; ainsi, les pressions alvéolaires (+ 1 à + 4 cm d'eau) seront plus proches des normes physiologiques (variations moyennes autour de la pression barométrique) que dans la méthode classique de KONZETT et ROSSLER (v. ci-dessus).

Cette ventilation avec faible volume courant, permet d'autre part d'élever la fréquence du cycle inspiratoire expiratoire, par l'intermédiaire de la pompe Idéal-Palmer.

Or, cette fréquence plus élevée du cycle respiratoire avec faible pression d'insufflation, laisse, dans

les augmentations de pression enregistrées, une plus grande part à la résistance bronchique qu'aux autres facteurs de compliance (WIDDICOMBE, 1963).

Enfin, par l'enregistrement à des pressions d'insufflation plus faible, il est possible d'enregistrer des bronchodilatations même sur tonus bronchique de repos, ce qui serait impossible dans une méthode utilisant des pressions d'insufflations relativement élevées.

Il sera donc encore plus aisé de mettre en évidence des bronchodilatations, sur bronche contractée, par exemple par perfusion lente d'acétylcholine en continu.

2) Discussion :

Il serait possible encore d'améliorer le procédé pour être sûr d'enregistrer la totalité des résistances bronchiques et rien qu'elles. Car il reste évident que l'action de l'acétylcholine par exemple accroît la résistance bronchique, mais modifie également la compliance thoracique et abdominale. Peut on être sûr d'enregistrer totalement, par les mesures de variations de pression d'insufflation, une bronchoconstriction pure ?

Certains préconisent l'utilisation d'un enregistrement électromanométrique différentiel, entre les variations de pression d'insufflation et les variations de pression oesophagienne.

Il suffit d'utiliser un électromanomètre différentiel à deux entrées, l'une recevant les variations de pression d'insufflation du circuit inspiratoire, l'autre reliée à un petit ballonnet de latex introduit dans l'oesophage recevant donc les variations de pression oesophagienne.

On peut considérer que si l'enregistrement primitif nous donne une variation de résistance bronchique, corrélativement à une variation de compliance et certainement d'autres facteurs, on soustrairait en différentiel

Le facteur compliance enregistré par sonde œsophagienne. Mais l'avantage n'est pas majeur, car on ne peut jamais, par cette variante, éliminer sûrement et complètement la part de la compliance dans le tracé.

De toute façon, si l'on considère les choses sur un plan pharmacologique, l'enregistrement direct reste valable. En fait, sa sensibilité et sa reproductibilité lui permettent, par un effet résultant, d'être d'une très grande utilité comme test pharmacologique. Il y a cependant lieu, en fonction des réserves énoncées ci-dessus, d'attacher plus d'intérêt au sens des variations enregistrées, qu'à leurs valeurs par rapport à certaines références (effets maximum).

De plus, il est intéressant que notre méthode permette l'emploi d'aérosols thérapeutiques dans les conditions aiguës d'utilisation. A titre expérimental, les aérosols s'employaient classiquement dans un mode beaucoup plus global et statistique (méthode dite du "cobaye protégé").

Ces aérosols, spécialement dosés à chaque bouffée, peuvent être administrés par voie inspiratoire. Et, si l'injection par voie I.V. de la même substance utilisée en aérosol nécessite une dose plus forte pour obtenir le même effet, il ne nous a pas semblé qu'il y ait de différence dans le sens de variations des effets, qui seraient bien le reflet direct de bronchoconstriction ou broncho-dilatation. Dans nos conditions expérimentales, l'aérosol agit directement sur les parois internes des bronches et sur leur musculature.

Notre technique permet donc des enregistrements sensibles des effets bronchomoteurs, et dans des conditions beaucoup plus physiologiques que celles des méthodes dont elle dérive.

TROISIEME PARTIE

RESULTATS ET DISCUSSION

Nous résumerons ici les résultats expérimentaux les plus récents, relatifs à notre étude, qui s'inscrit depuis 6 mois dans le cadre d'une étude beaucoup plus générale portant sur 780 animaux.

I - EFFETS BRONCHOMOTEURS DES ADRENERGIQUES -

1) Noradrénaline :

La noradrénaline, adrénergique principalement α stimulant, provoque une bronchoconstriction sur le tonus de base (HARICHAUX et coll., 1964). Cette bronchoconstriction parfois faible, peut être souvent inapparente. De surcroît, il est même classique d'observer une bronchodilatation. Qu'en est-il donc de ces contradictions ?

Il est important de rappeler le rôle joué par la répartition de la population des récepteurs adrénergiques présents dans la fibre bronchique.

L'action α^+ de la noradrénaline, stimulant le faible nombre de récepteurs α présents dans la bronche, provoque une bronchoconstriction, pour une dose toutefois pas trop importante.

Dans d'autres conditions, l'action α^+ de la noradrénaline ayant excité tous les sites α réceptifs ne sera plus utilisable, et la part β^+ (pourtant faible dans le cas de la noradrénaline) agira sur les récepteurs de type β_2 , qui sont prépondérants, en provoquant une bronchodilatation. A la limite, on peut supposer un état d'équilibre où aucun effet bronchomoteur n'apparaîtra.

Ceci explique certaines observations divergentes sur les effets bronchiques de la noradrénaline, et notamment la possibilité d'une bronchodilatation faible.

En général, dans nos conditions expérimentales, les doses utilisées sont de l'ordre de 50 à 80 $\mu\text{g/Kg}$ et les effets sont obtenus sur tonus bronchique de repos.

Il est cependant possible de provoquer des bronchoconstrictions plus nettes après utilisation de β -bloquant spécifique classique tel que le propranolol.

L'utilisation de substances α -bloquantes (chlorhydrate de yohimbine, tolazoline), après injection préalable de β -bloquant, supprime la bronchoconstriction de la noradrénaline. On peut remarquer que les α -bloquants employés permettraient des effets bronchodilatateurs de la noradrénaline plus importants.

2) L'adrénaline :

Parallèlement à ceux de la noradrénaline, les effets de l'adrénaline sont comparables, mais plus marqués dans le sens β^+ , l'adrénaline étant (globalement tout au moins, par référence au territoire bronchique) à peu près autant α stimulante que β stimulante.

Il est ainsi possible d'observer des bronchoconstrictions très faibles comme des effets bronchodilatateurs.

L'action préalable d' α -bloquants ou de β -bloquants révélera plus facilement les bronchodilatations ou les bronchoconstrictions.

Il reste cependant étonnant de remarquer une égalité d'effets α -constricteurs ou β -dilatateur, alors que la population bronchique en récepteurs β_2 est la plus importante.

3) Utilisation de β -stimulants sélectifs :

Plusieurs stimulants β de référence ont été utilisés.

a) L'Orciprénaline (Alupent*) provoque en général une bronchodilatation assez nette et corrélativement un abaissement de la pression artérielle (v. notamment : MERSCH, 1966).

b) Salbutamol :

Sur le tonus bronchique de repos, il est possible de mettre en évidence une bronchodilatation par adjonction de salbutamol I.V. Cependant, ce phénomène apparaît beaucoup plus nettement et d'une façon plus constante par l'emploi de l'aérosol (1) (HARICHAUX et coll., 1971).

Comme pour l'isoprénaline (v. plus loin), l'adjonction répétée de salbutamol à la même dose amenuise l'importance des effets bronchodilatateurs, voire même à la limite les inverse.

Sur bronchoconstriction induite par injection continue d'acétylcholine, l'animal étant muni de deux cathéters jugulaires, il est possible d'assurer une injection continue d'acétylcholine (à la dose de quinze $\mu\text{g/Kg/minute}$), au moyen d'un perfuseur Braun-Melsungen.

Par la voie intra-veineuse, nous pouvons injecter le salbutamol que nous pouvons également utiliser par la voie aérosol.

Dans tous les cas, on observe une bronchodilatation nette.

Sur injections brèves d'acétylcholine provoquant une bronchoconstriction, on observe un effet protecteur du salbutamol.

Après injection de salbutamol, nous inhibons l'effet constricteur de l'acétylcholine qu'il est possible de retrouver après une quinzaine de minute.

On note également que par adjonction continue de salbutamol, l'animal est rendu insensible aux injections répétées d'acétylcholine.

(1) Mais, il est possible aussi que l'emploi d'un gaz vecteur pour l'aérosol suscite des réactions secondaires d'adrénalino-sécrétion, comme l'a remarqué HARICHAUX lors des 10èmes Journées Nationales d'Allergie à STRASBOURG (mai 1972).

Un complément d'étude permet d'observer une inhibition des effets stimulants du salbutamol après adjonction d'un β -bloquant, tel le MJ 1999, laissant parfois paraître un léger effet bronchoconstricteur.

c) Isoprénaline :

L'isoprénaline a été utilisée sous deux formes (Aleudrine*, sulfate ; Isuprel*, chlorhydrate). En général, on obtient de légers effets bronchodilatateurs sur tonus de base. Mais, ceux-ci apparaissent plus nettement après une bronchoconstriction préalable engendrée par l'acétylcholine. Il faut noter que des réponses discordantes ont été observées et on peut constater pour certaines séries une prédominance d'effets bronchoconstricteurs (HARICHAUX et MOLINE, 1965), peut être par autoblocage à forte dose des récepteurs β par l'isoprénaline.

A égalité réelle de poids d'isoprénaline entre le chlorhydrate (Isuprel) et le sulfate (Aleudrine), on ne constate guère de différence d'action entre les deux substances.

II - ETUDE DES EFFETS COMPARES DE LA THEOPHYLLINE ET DE L'ISOPRENALINE PAR VOIE AEROSOL -

Notre étude a porté sur la comparaison des effets du sulfate d'isoprénaline et de la théophylline, employés tous deux par voie aérosol.

L'expérimentation a porté :

- a) sur l'effet propre éventuel de chaque substance sur le tonus bronchique de repos,
- b) sur les effets bronchodilatateurs de chaque substance après bronchoconstriction induite par une injection I.V. d'acétylcholine,
- c) sur l'effet protecteur de chaque substance vis-à-vis d'injections itératives d'acétylcholine.

Il y a lieu de remarquer que toute administration d'aérosols dans nos conditions expérimentales suscite un net artefact de stimulation, dont la rapidité d'apparition et la brièveté permettent de le distinguer nettement des effets bronchomoteurs.

Nous avons utilisé 60 Cobayes mâles pesant de 250 à 400 g.

1) Isoprénaline sulfate (Aleudrine*) par voie aérosol :

Nous avons utilisé un conditionnement dont chaque bouffée délivre de 15 ou 28 μg de substance. Les animaux sont anesthésiés avec des doses limites de carbamate d'éthyle (1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) et ne reçoivent aucune drogue avant l'inhalation d'Aleudrine.

a) Action sur le tonus de base :

On observe à chaque fois une diminution du tonus de base pour des doses d'aleudrine allant de 160 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ à 60 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, jusqu'à une certaine limite, alors que par voie I.V., les injections répétées d'aleudrine provoquent moins fréquemment une diminution notable du tonus de base.

Il nous semble donc que l'aleudrine soit beaucoup plus efficace si on l'utilise en aérosol. En effet, l'action est alors locale, plus efficace et plus rapide au niveau des récepteurs bronchiques.

b) Action du sulfate d'isoprénaline aérosols sur la bronchoconstriction cholinergique :

L'étude a porté sur un nombre total de 16 Cobayes, d'un poids moyen de 350 g. Les doses d'aleudrine utilisées variaient de 90 à 180 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Les bronchoconstrictions ont été induites par des injections I.V. d'acétylcholine de 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}$.

Après avoir provoqué une bronchoconstriction, nous avons constaté dans la plupart des cas une diminution de cet effet par l'action de l'isoprénaline.

Il est donc plus facile d'observer une action β -stimulante (bronchodilatation) sur une bronchoconstriction induite par l'acétylcholine, et il est même possible en augmentant les doses d'aleudrine de revenir au tonus de repos (figure 2).

Il est même possible de perfuser l'acétylcholine en continue à raison de $10 \mu\text{g}/\text{min}$. Nous avons observé à chaque bouffée d'aérosol un retour au tonus initial. De plus, la bronchodilatation adrénergique s'est avérée stable sur une telle préparation.

c) Effet protecteur des aérosols d'aleudrine vis-à-vis de la bronchoconstriction cholinergique :

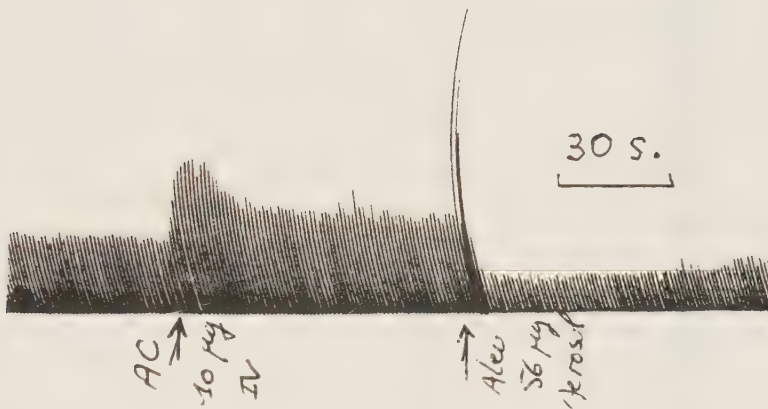
Il est intéressant de rechercher l'importance d'un effet protecteur de l'aleudrine vis-à-vis d'injections itératives d'acétylcholine (figure 3). En effet, si l'on veut comparer des effets bronchomoteurs, ainsi que leur sens de variation, il faut aussi étudier la reproductibilité et la durée des effets protecteurs.

Notre étude a porté, en ce qui concerne l'aleudrine, sur un total de 14 animaux d'un poids moyen de 350 g. Après injection d'une certaine dose d'aleudrine, nous avons comparé, en fonction du temps, l'apparition plus ou moins rapide d'un effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine, par rapport à une bronchoconstriction cholinergique de départ, antérieure à l'administration d'aleudrine.

La dose et l'importance de l'effet protecteur du β -stimulant utilisé conditionnent la réapparition progressive de l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine.

Les doses utilisées d'aleudrine ont varié de $15 \mu\text{g}$ à $56 \mu\text{g}/\text{Kg}$, les injections itératives se faisant à intervalle constant, à la dose de $5 \mu\text{g}/\text{Kg}$, toutes les deux ou trois minutes.

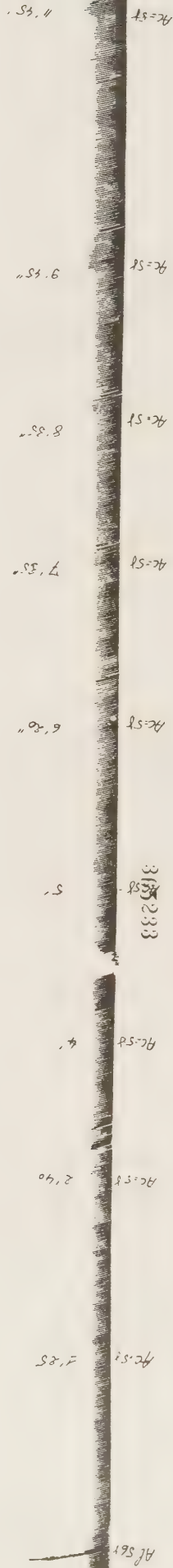
Sous les réserves énoncées plus haut, on peut mesurer les variations de pressions bronchiques et les comparer en fonction du temps (figure 4 : aleudrine aérosol et figure 5 : isuprel I.V.), par rapport au tonus



- FIGURE 2 -

Action bronchodilatatrice d'un aérosol d'aleudrine (56 microgrammes) sur bronchoconstriction par injection I.V. d'acétylcholine (10 microgrammes). Cobaye mâle 350 grammes.

N.B. : L'administration d'un aérosol d'aleudrine suscite l'apparition d'un artefact de stimulation dans nos conditions expérimentales.



Effet protecteur d'un aérosol d'aleudrine (56 microgrammes) vis-à-vis d'injections I.V. répétées d'acétylcholine (5 microgrammes toutes les 90 secondes). Cobaye mâle 400 grammes. Tracé supérieur : pression artérielle ; Tracé inférieur : pression bronchique.

(1) Aleudrine 30 μg

(2) Aleudrine 56 μg

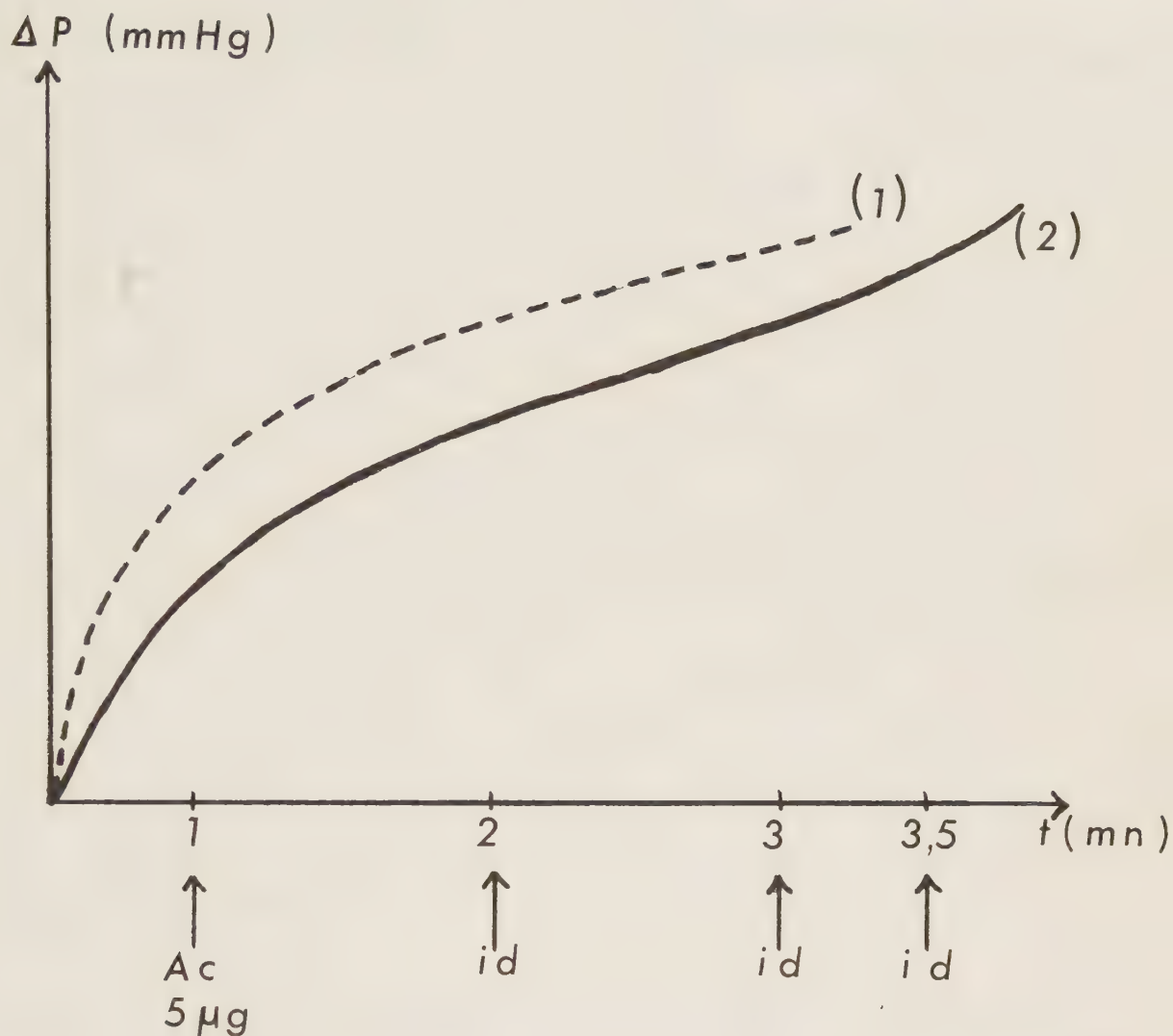


Figure 4

Décroissance de l'effet protecteur d'un aérosol d'aleudrine vis-à-vis d'injections itératives d'acétylcholine. Au temps 0, aérosol à 30 μg (---) ou 56 μg (—) d'aleudrine (sulfate). Une injection concomittante d'acétylcholine (chlorure, 5 μg) s'avère sans effet, mais pour des injections itératives ensuite, l'acétylcholine recouvre progressivement un pouvoir bronchoconstricteur, exprimé par ΔP .

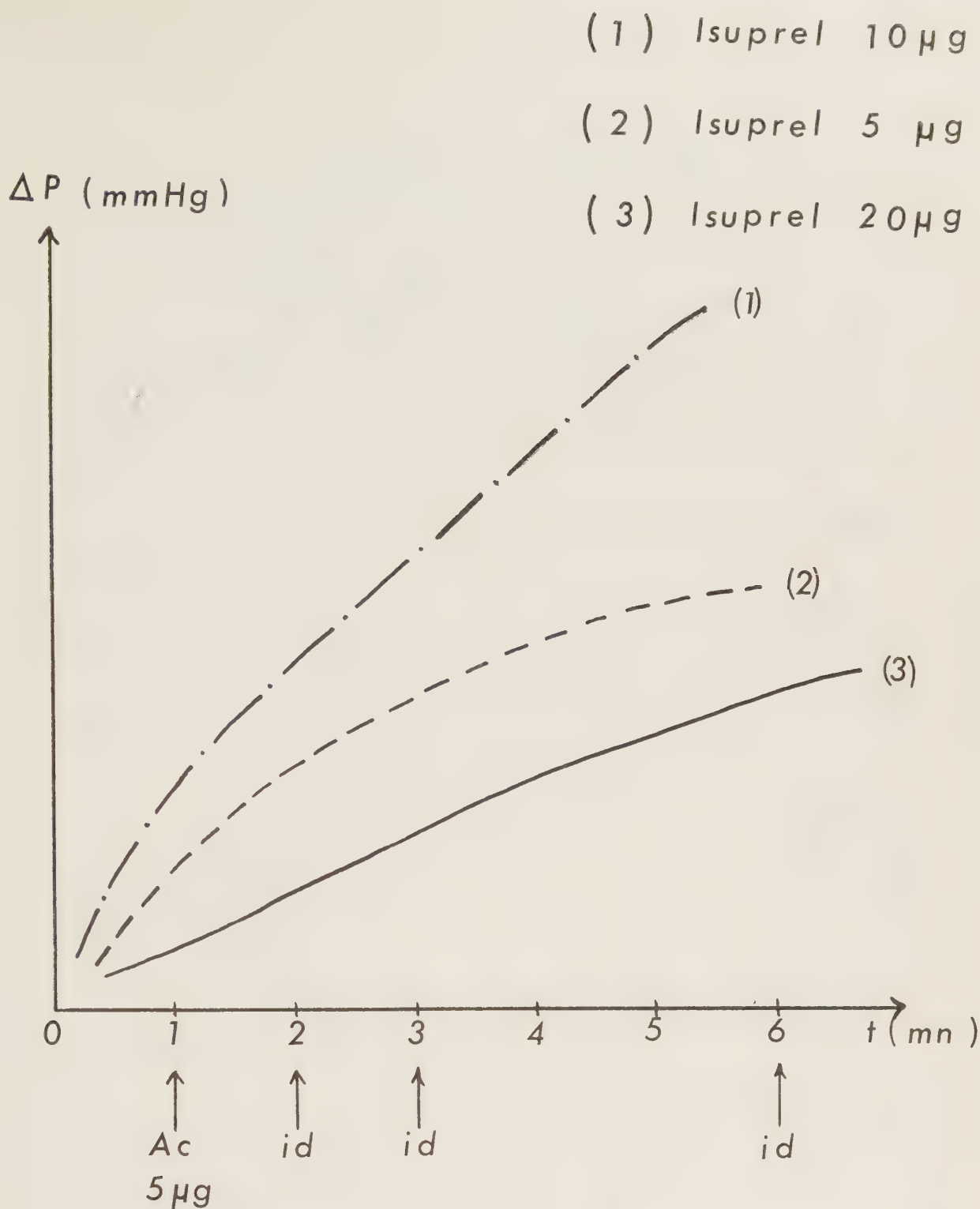


Figure 5

Décroissance de l'effet protecteur d'une injection IV d'isuprel vis-à-vis d'injections itératives d'acétylcholine.

Au temps 0, injection IV d'isuprel (doses variables, v. légende). Des injections itératives d'acétylcholine recouvrent également un pouvoir bronchoconstricteur.

de base de la préparation, et observer ainsi la diminution progressive de l'effet protecteur dans le temps.

2) Théophylline en aérosol :

Il faut rappeler ici qu'il s'agit d'une substance classique, connue depuis longtemps, et dont les propriétés pharmacologiques sont bien établies. Notre travail se limitera donc à l'étude de ces propriétés sous la nouvelle voie aérosol.

a) Effet primaire de la théophylline en aérosol sur le tonus bronchique de repos :

Nous avons rarement constaté un léger effet bronchodilatateur sur tonus de base. Le mode d'action étant différent de celui des adrénérgiques classiquement utilisés, il est possible qu'il soit plus lent par voie locale, et détermine ainsi des effets moins nets.

Cependant, cette bronchodilatation existe et prouve une spécificité plus nette de la théophylline dans son action dilatatrice, face aux adrénérgiques qui ont une action secondaire α -stimulante donc bronchoconstrictrice.

b) Effet bronchodilatateur de la théophylline sur bronchoconstriction cholinergique :

L'étude que nous avons réalisée a porté sur un total de 11 Cobayes, mâles d'un poids moyen de 350 g.

Après avoir induit une bronchoconstriction cholinergique (acétylcholine par voie intra-veineuse à la dose de 10 ou 15 μ g/Kg), nous avons tenté de lever cette bronchoconstriction en utilisant la théophylline par voie aérosol.

L'antagonisme direct entre la théophylline aérosol et l'acétylcholine I.V. est très net. Dans 9 des cas, nous avons obtenu une bronchodilatation importante sur bronchoconstriction cholinergique.

Suivant la dose utilisée, il est possible de revenir au tonus bronchique de repos, voire même obtenir une bronchodilatation inférieure à ce tonus.

Cependant, il est difficile d'établir un diagramme action-dose, par la méthode prévue d'utilisation de la théophylline en aérosol, car chaque bouffée utilise une dose moyenne de 1 à 2 mg., sans possibilité de doses intermédiaires, et l'effet obtenu est très vite maximum.

Pour 1 mg, la bronchodilatation est de 40 % de l'effet maximum, et pour 2 mg, nous avons 70 % de l'effet maximum.

Ces valeurs peuvent varier suivant les cobayes utilisés, mais de toute façon, dès la première bouffée de théophylline aérosol, il est possible d'obtenir une bronchodilatation sur bronchoconstriction cholinergique.

c) Effet de la théophylline sur une injection continue d'acétylcholine (figure 6) :

A la dose de $30 \mu\text{g/Kg/min.}$, l'acétylcholine suscite une élévation du tonus bronchique qui permet aisément de mettre en évidence l'importance et la durée d'un effet bronchodilatateur.

L'injection continue de l'acétylcholine est rendue possible par l'emploi d'un perfuseur BRAUN-MELSUNGEN et en utilisant une dose de bronchomodificateur calculée de telle manière que son catabolisme naturel rectifie un apport excessif et que le volume du liquide vecteur ne modifie pas la volémie et n'interfère pas avec des effets secondaires post-hypophysaires ou cortico-surrénaux.

L'étude que nous avons faite a porté sur un total de 4 animaux, d'un poids moyen de 400 g.

L'utilisation de théophylline aérosol a été faite à intervalle régulier après le début de broncho-

D.F.006
Cobaye ♂

1. min.

3. cm Hg

4

A.C. continu
15 μ g / min.

1 Theo
1 mg

1 Theo
1 mg

- FIGURE 6 -

Effet bronchodilatateur d'un aérosol de théophylline (1 milligramme) sur une broncho-
constriction induite par injection continue d'acétylcholine (15 microgrammes par minu-
te, soit 40 microgrammes/Kilogramme/minute).

Tracé supérieur : pression artérielle ; Tracé inférieur : pression bronchique.

constriction induite par l'injection continue d'acétylcholine.

Les doses utilisées de théophylline sont toujours de l'ordre du mg par bouffée.

Nous avons constaté dans la moitié des essais effectués une bronchodilatation nette après chaque bouffée d'aérosol de théophylline.

d) Effet protecteur de la théophylline vis-à-vis d'injections itératives d'acétylcholine :

Il est possible après bronchoconstriction brève par l'acétylcholine (test de référence), d'utiliser la théophylline en aérosol, puis d'injecter l'acétylcholine aux mêmes doses, de façons répétées régulièrement et d'analyser l'effet protecteur de la théophylline en fonction du temps.

Nous avons utilisé au total 12 Cobayes, mâles, d'un poids moyen de 350 g. Il a été possible chez tous ces animaux de mettre en évidence un effet protecteur net de la théophylline, proportionnel à la dose.

L'effet protecteur de la théophylline aérosol est très net et dure beaucoup plus longtemps que celui des différents adrénérgiques habituellement utilisés.

La dose d'acétylcholine I.V. est de $10 \mu\text{g/Kg}$; quant à celles de la théophylline, elles sont de 1mg à 4mg par bouffée d'aérosol.

Nous avons reporté sur des courbes les variations de pression d'insufflation en fonction du temps. Ces variations de pressions bronchiques traduisent une inhibition plus ou moins nette des effets de l'acétylcholine (à dose constante) suivant la dose de théophylline utilisée, et bien entendu en fonction du temps (figures 7 et 8).

(1) Théophylline aérosol 1mg

(2) Théophylline aérosol 2mg

(3) Théophylline aérosol 3mg

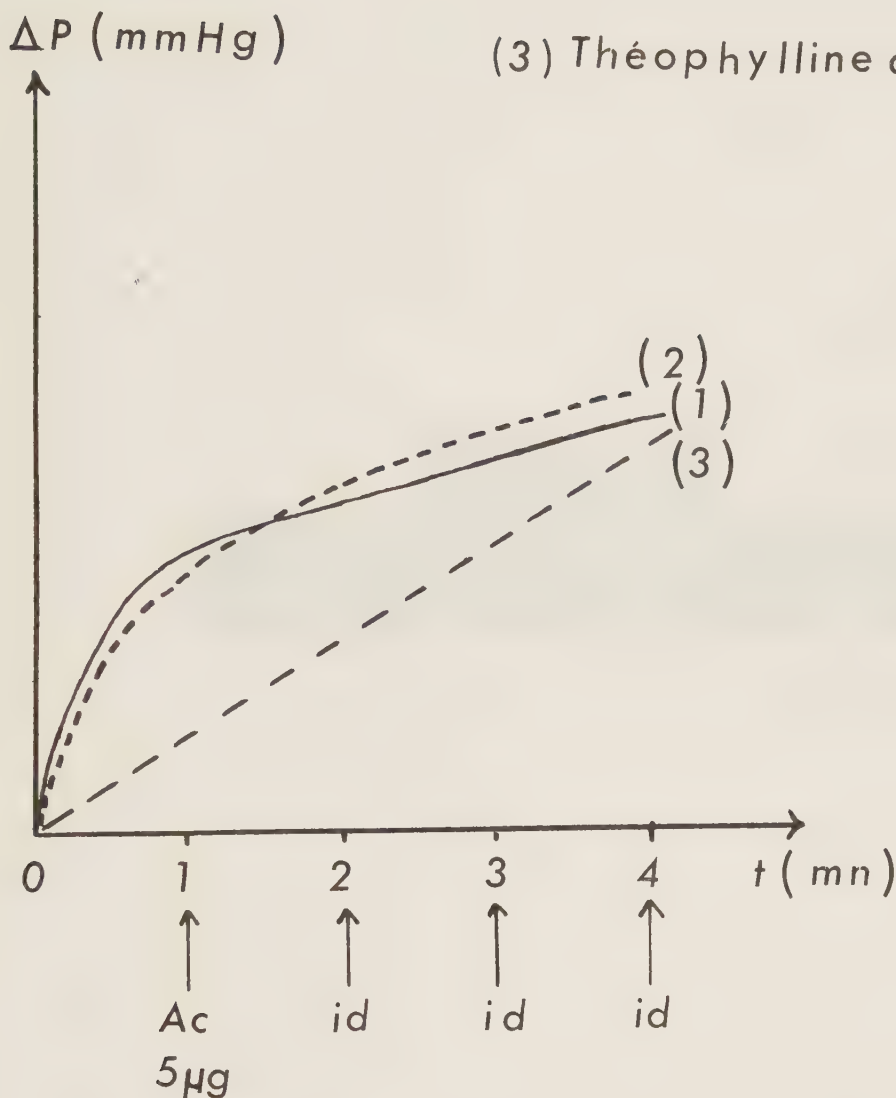
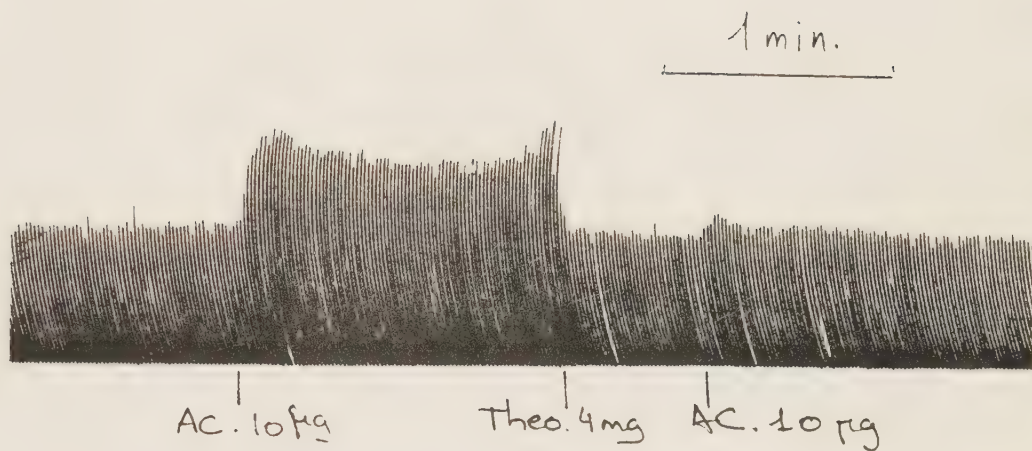


Figure 7

Décroissance de l'effet protecteur d'un aérosol de théophylline (1 mg —, 2 mg ---, et 3 mg -.-) vis-à-vis d'injections itératives d'acétylcholine.

Au temps 0, une injection concomittante d'acétylcholine (chlorure, 5 μ g) s'avère sans effet, mais pour des injections itératives ensuite (toutes les minutes), l'acétylcholine recouvre progressivement un pouvoir bronchoconstricteur, exprimé par ΔP .



- FIGURE 8 -

Action bronchodilatatrice d'un aérosol de théophylline (4 milligrammes) sur bronchoconstriction par injection I.V. d'acétylcholine (10 microgrammes).

En outre, on constate l'apparition d'un effet protecteur vis-à-vis d'une seconde injection I.V. d'acétylcholine à la même dose.

Cobaye mâle 360 grammes.

CONCLUSIONS ET RESUME

Dans le prolongement de recherches antérieures sur la bronchomotricité chez le Cobaye (HARICHAUX et coll., 1964 à 1970), nous avons comparé les effets bronchodilatateurs de certains adrénergiques, avec ceux de la théophylline administrée par voie aérosol (la production de tels aérosols, longtemps impossible, étant une acquisition technique relativement récente, actuellement à l'étude pour usage thérapeutique éventuel).

La méthode expérimentale utilisée chez le Cobaye, dérivée de celle de KONZETT et ROSSLER, et améliorée par un enregistrement électromanométrique des pressions d'insufflation, nous place dans des conditions physiologiques plus proches de la normale.

Le travail à des grandes sensibilités permet notamment d'obtenir des enregistrements fins, quoique stables, et même d'observer des bronchodilatations sur tonus de base, ce qui n'est pas usuel dans la méthode de KONZETT et ROSSLER.

Les adrénergiques injectés par voie intra-veineuse peuvent extérioriser un effet bronchomoteur à double aspect, en rapport avec leur dualité classique α et β : bronchoconstriction sur tonus de base pour la noradrénaline, ou bronchodilatation sur constriction cholinergique (adrénaline, isoprénaline, salbutamol).

Il est important de constater que l'administration en aérosol d'un β -stimulant sélectif, tel que le salbutamol ou l'isoprénaline, permet par une action directe sur les fibres bronchiques, d'obtenir un effet bronchodilatateur rapide pour des doses beaucoup plus faibles que par voie I.V.

Les adrénergiques β^+ sont de plus protecteurs vis-à-vis d'une administration itérative de doses iden-

tiques de cholinergiques. La théophylline, par une action différente sur l'effecteur musculaire bronchique, suscite une bronchodilatation dont l'ampleur et la durée sont comparables à celles provoquées par les adrénergiques β -stimulants.

Sur une même série d'expériences, nous avons comparé ses effets par voie aérosol à ceux du chlorhydrate d'isoprénaline ou du sulfate d'isoprénaline (I.V. ou aérosol).

L'aleudrine provoque une bronchodilatation classique sur constriction cholinergique, mais aussi une bronchodilatation sur tonus de base.

L'effet bronchodilatateur est comparable sur la bronchoconstriction cholinergique entre la théophylline en aérosol et le sulfate d'isoprénaline en aérosol (Aleudrine).

On constate que la théophylline aérosol a un effet protecteur plus important que l'isoprénaline employée sous forme aérosol, même si les effets bronchodilatateurs propres restent à peu près semblables sur la bronchoconstriction cholinergique. La protection est en effet plus durable dans le cas de la théophylline.

Si les adrénergiques sont d'un emploi courant en matière de bronchodilatation thérapeutique, un spasmolytique "musculotrope" tel que la théophylline par voie aérosol peut, par un mécanisme d'action différent, provoquer des effets bronchodilatateurs comparables, mais sans effets secondaires.

En effet, sur le plan clinique, le choix d'un adrénergique bronchodilatateur, doit porter sur le β -stimulant le plus spécifique et le moins α -constricteur (HARICHAUX et coll., 1968 et 1972), même s'il est possible de bloquer partiellement cette action α^+ . L'utilisa-

tion de ces thérapeutiques, sous forme d'aérosol, ne change pas ces conditions de base.

A l'inverse, la théophylline, qui pourrait présenter certains inconvénients par voie générale, offre un avantage incontestable par voie aérosol, donc locale. En effet, sa modalité d'action toute différente de celle des adrénergiques, mais provoquant des effets bronchodilatateurs d'intensité comparable et de durée plus longue, permet, par une action localisée et ne faisant pas intervenir les récepteurs α et β , de n'obtenir que des effets bronchodilatateurs, sans effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDEL-AZE et BAKMY (1972)
"The nature of the adrenoreceptors in the post-partum rat uterus".
Br. J. Pharmac., 45, 504-509.
2. ABE (1970)
"The hormonal control and the effects of drugs and ions on the electrical and mechanical activity of the uterus".
Smooth muscle, edited by E. BULBRING, 396-417.
3. ALQUIST, H.P. (1948)
"A study of adrenotropic receptors".
Am. J. Physiol., 153, 586-600.
4. BECCARI, E (1948)
Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 24, 876.
5. BRITAIN, R.T. (1971),
"A comparison of the pharmacology of salbutamol with that of isoprenaline, orciprenaline and trimetoquinol".
Post-Graduate medical Journal, supplement vol. 47, 11-16.
6. BUTTERWORTH, K.R. (1964)
"The pressor response in the cat to isoprenaline following β adrenergic blockade".
Int. J. Neuropharmacol., 3, 23-25.
7. BUTTERWORTH, K.R. et RANDALL, M.J. (1970)
"The effects of alpha and beta adreno-receptors blocking agents on the responses of the rat uterus to catecholamines throughout to oestrous cycle".
British Journal of Pharmacol., vol. 40, 1, 160-161.
8. CANDER, L. et COMROE, J.H. (1955)
"Méthode d'évaluation objective des bronchodilatateurs. Effets du dapanone, de l'isuprel et de l'aminophylline sur les patients avec asthme bronchique".
J. Allergie, 26, 210-218.
9. CARMINATI, G.M. et CATTORINI, M. (1966)
"Activité bronchodilatatrice in vitro sur les anneaux isolés de trachée de cobaye".
Arch. Internation. Pharmacodyn. Thérap. Belg., 163, n°1, 186-198.
10. CASTILLO, J.C. et de BEER, E.J. (1947)
"The tracheal chain. A preparation for the study of antispasmodics with particular reference to bronchodilator drugs".
J. Pharmacol. Exp. Therap., 90, 104.
11. CHABRIER, P. ; QUEVAUVILLER, A. et MORIN, H. (1949)
Thérapie, 4, 28.

12. CHABRIER, P. ; QUEVAUVILLER, A. et MORIN, H. (1951)
Thérapie, 6, 65.
13. CHARLIER, R. et VANDERSMISSEN, N. (1954)
"Une méthode simple d'enregistrement des modifications
du volume pulmonaire chez le chien anesthésié".
Arch. Int. Physiol., 62, 4, 433-444.
14. CHATONNET, J. et VIAL, J. (1956)
"Importance des effets vasodilatateurs dans les variations
de la réponse tensionnelle à l'adrénaline".
J. Physiol. (Paris), 48, 971-987.
15. CHATONNET, J. et VIAL, J. (1957)
"Action des amines sympathomimétiques dans les divers
territoires vasculaires après blocage adrénergique".
C.R. Soc. Biol., 151, 8-9, 1536-1539.
16. CORDIER, D. et MAGNE, H. (1927)
"Physiologie des muscles bronchiques du cobaye".
Ann. Physiol., 3, 486-488.
17. CRAVER, B.N. et CAMERON, A. (1950)
J. Am. Pharm. Assoc., 39, 509.
18. DALE, H.H. (1906)
"On some physiological actions of ergot".
J. Physiol. (Lond.), 34, 163-206.
19. DEBIDOUR, A. (1939)
"De l'abus dangereux des injections d'adrénaline dans le
traitement des crises d'asthme".
Bull. Soc. Théor. Paris, 74, 57-72.
20. DELAUNOIS, A. L. (1964)
"A new isolated lung apparatus".
Arch. Int. Pharmacodyn., 148, 597-606.
21. DIXON, W.E. et BRODIE, T.G. (1903)
"Contributions to the physiology of the lungs. Part I.
The bronchial muscles, their innervation, and the action
of drugs upon them".
J. Physiol., 29, 97-173.
22. DIXON, W.E. et RANSON, F. (1912)
"Broncho-dilator nerves".
J. Physiol. (Lond.), 45, 413-428.
23. FIRTH, A. et SMITH, W.G. (1964)
"Activité anti-anaphylactique de la théophylline et de
quelques dérivés xanthiques apparentés".
J. Pharm. and Pharmacol., 16, 3, 183-188.

24. FISCHER, E. et HELFERICH (1914)
'Ber., 47, 210.
25. GALUP, J. (1953)
Bull. Méd., 67, n°9.
26. GAMRAT, C. de (1909)
"Contribution à l'étude des muscles bronchiques".
Rev. Méd. Suisse Romande, 29, 245-289.
27. GAVEND, M. (1953)
"Etude pharmacologique de 3 dérivés solubles de la théo-
phylline".
Thèse de Doctorat d'Etat Pharmacie, Marseille.
28. GRANDJEAN, L.C. (1948)
Acta Pharmacol. Toxicol., 4, 41.
29. GUTMAN, J. et BEYTH, J. (1964)
"Mechanism of reversal of the vasomotor effect of iso-
prenaline".
Nature, 203, 4951, 1291-1292.
30. HALPERN, B.N. (1942)
"Les anti-histaminiques de synthèse. Essais de chimio-
thérapie des états allergiques".
Arch. Int. Pharmacodyn., 68, 339-408.
31. HALPERN, B.N. ; HAMBURGER, J. ; MILLIEZ, P. et DOMART, A.
(1947)
"Technique de dosage biologique de l'activité de substan-
ces bronchodilatatrices administrées sous forme d'aérosols
chez l'animal".
C.R. Soc. Biol., 141, 479-482.
32. HAMBURGER, J. et HALPERN, B.N. (1948)
Ann. Med., 42, 179.
33. HAMBURGER, J. ; MILLIEZ, P. et HALPERN, B.N. (1947)
"Rôle des médications sympathomimétiques dans le détermi-
nisme des état de mal asthmatique".
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 63, 1-2, 432-435.
34. HARICHAUX, P. (1969)
"Notion de récepteur adrénergique. Nature, répartition
et fonction des récepteurs périphériques du système adr-
énergique".
Journées d'enseignement post-universitaire. "Le système
adrénergique en anesthésiologie et en réanimation. Acqui-
sitions récentes". Paris.
35. HARICHAUX, P. ; DELMAIRE, M. et BAILLET, J. (1968)
"Les récepteurs α et β . I - Répartition et rôle, subs-
tances activatrices et inhibitrices".
Ann. Méd. de Reims, V. 123.

36. HARICHAUX, P. ; DELMAIRE, M. ; SERGHERAERT, G. ; BAUDOUIN, J. ; DEZILE, G. et MOLINE, J. (1968)
"Les récepteurs adrénérgiques β_1 et β_2 . II - Extension à la musculature bronchique".
Ann. Med. Reims, 5, (4), 343-355.
37. HARICHAUX, P. ; LIENARD, J. ; FREVILLE, M. et POIZOT, A. (1972)
"Aspect général de la dualité fonctionnelle des récepteurs adrénérgiques bronchiques".
Rapport présenté aux Journées Nationales d'Allergie.
STRASBOURG, mai 1972. A paraître dans la Revue Française d'Allergologie.
38. HARICHAUX, P. ; LIENARD, J. ; FULLANA, J.F. ; FREVILLE, M. et POIZOT, A. (1971)
"Sur quelques expérimentations nouvelles relatives aux propriétés pharmacologiques du salbutamol et d'autres inhibiteurs bêta de référence".
Symposium Salbutamol, Royal Festival, Hall. Londres 23-37.
39. HARICHAUX, P. ; LIENARD, J. ; POIZOT, A. et FREVILLE, M. (1972)
"Some complementary data upon adrenergic rat uterus receptors".
J. de Pharmacol., T 3.
40. HARICHAUX, P. et MOLINE, J. (1967)
"Aspect général de la bronchoconstriction adrénérgique de nature".
J. Physiol. (Paris), 59, 4 bis, 426-427.
41. HARICHAUX, P. ; MOLINE, J. et LEBRETTEVILLOIS (1965)
"A propos de l'action des substances adrénérgiques sur le tonus de repos. Etude clinique et expérimentale".
Communication présentée au 84ème Congrès de l'Avancement des Sciences, volume de Congrès, P. 65.
42. HARICHAUX, P. ; MOLINE, J. et SAUVAGE, D. (1964)
"Bronchoconstriction par noradrénaline chez le cobaye in vivo : conditions d'apparition, limite, signification".
C.R. Soc. Biol., 158, 12, 2437-2441.
43. HARICHAUX, P. et THOUVENOT, J. (1962)
"Action des catécholamines sur la périodicité de l'évacuation pylorique chez le Rat et la Souris".
C.R. Soc. Biol., 156, (6), 1141-1144.
44. HARICHAUX, P. et THOUVENOT, J. (1963)
"Action spasmolytique étudiée sur la préparation gastropylorique isolée de rat".
Thérapie, XVIII, 1369-1377.

45. HAZARD, R. et JEQUIER, R. (1938)
Arch. Int. Pharmacodyn., 59, 295.
46. HAWKINS, D.F. et SCHILD, M.O. (1951)
"The action of drugs on isolated bronchial chains".
Brit. J. Pharmacol., 6, 682-690.
47. HORVATH, A. (1876)
"Beiträge zur physiologie der respiration. Ueber die contractionen der trached bei säugetieren".
Pflügers Arch., 13, 508-590.
48. HUKUHARA ; NISAHUMI, I. (1940)
OKOYAMA Isakkaizassi, 52, 2820.
49. JACK, D. (1971)
"An introduction to salbutamol and other modern bêta-adrenoreceptor stimulants".
Postgraduate Medical Journal, "Salbutamol", 8-11.
50. JAMIESON, D. (1952)
"A method for the quantitative estimation of drugs on the isolated intact trached".
Brit. J. Pharmacol., 18, 286-294.
51. JEQUIER, R. (1941)
"Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique de la théophylline".
Thèse Doc. Pharm. Paris.
52. KARIM, S.M.M. (1964)
"The mechanism of the depressor action of noradrenalin in the cat".
Brit. J. Pharmacol., 23, 3, 592-599.
53. KILBURN, K.H. (1959)
"Dimensional responses of bronchi to airway pressure gases and drugs".
Am. Rev. Tubercul. Pulm. Diseases, 79, 825-826.
54. KLEINMANN, L.I. et RADFORD, Jr. E.P. (1964)
"Ventilation standards for small mammals".
J. Appl. Physiol., 19, 2, 360-362.
55. KONZETT et RÖSSLER (1940)
"Verauchsanordnung zu untersuchungen an der bronchiol muskulatur".
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 71-74.
56. LANDS, A.M. ; ARNOLD, A. ; Mc. AULIFF, J.P. ; LUDUEWA, F.P. et BROWN, T.G. (1967)
Nature (Lond.), 214, 597.

57. LIVINGSTONE, E. et S. (1970)
"The guinea-pig tracheal chain".
Pharmacological Experiments on isolated preparations-
second. Edit., 100-103.
58. LOHR, H. (1924)
"Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der
Lunge".
Z. Exptl. Med., 39, 67-130.
59. MACHT, D.I. et TING, G.C. (1921)
"A study of antispasmodic drugs on the bronchus".
J. Pharmacol. exp. Therap., 18, 373-398.
60. MARTIN, H.B. et PROCTOR, P.F. (1938)
"Pressure volume measurements on dog bronchi".
J. Appl. Physiol., 13, 3, 337-343.
61. MERSCH, Ph. (1966)
"Dualité d'action des adrénérgiques sur la motricité
bronchique. Notion clinique et expérimentale d'un mé-
canisme α broncho-constricteur".
Thèse Méd. Tours, 78 p.
62. MOKOTOFF, R. ; KATZ, L.N. ; MOKOTOFF, G. et BAKER, H.L.
(1924)
Am. Heart., 101, 169.
63. NAPEL, J.A. et WIDDICOMBE, J.G. (1962)
"Effects of changes in blood gas tensions and carotid
sinus pressure on tracheal volume and total lung re-
sistance to airflow".
J. Physiol. Lond., 163, 13-33.
64. NAGASAKA, M. ; BOUCHAERT, J. ; De SCHAEPPDRYVER, A.F. et
HEYMANS, C. (1964)
"Adrenergic constriction in isolated guinea-pig lung
revealed by netholide".
Arch. Int. Pharmacodyn., 149, 1, 237-242.
65. OETTEL, H. (1943)
Zischr. ges. exp. Med., 113, 181.
66. PARIS, J. ; VANLERENBERGHE, J. et DELMOTTE, M. (1951)
C.R. Soc. Biol., 143, 1031.
67. PARROT, J.L. ; NICOT, G. ; LABORDE, C. et CANU, P. (1962)
"Inhibition de diverses actions biologiques de l'hista-
mine par le lysozyme".
J. Physiol. (Paris), 54, 6, 739-748.
68. PHILIPPOT, E. et COFFART, M. (1963)
"Nouvelles recherches sur les récepteurs α et β à
l'adrénaline chez l'Undu".
Arch. Int. Physiol., 71, 241-244.

69. QUEVAUVILLER, A. (1955)
"Pharmacodynamie de la théophylline et de ses dérivés".
Actualités pharmacologiques, 8ème séries, 107-152.
70. QUEVAUVILLER, A. ; CHABRIER, P. et MORIN, H. (1949)
Bull. Soc. Chim. Biol., 31, 532.
71. QUEVAUVILLER, A. ; CHABRIER, P. et MORIN, H. (1950),
C.R. Soc. Biol., 144, 1455
et Ann. Pharm.Fr., 8, 709.
72. SOLLMANN, T. et Von OETTINGEN, W.F. (1927-28)
"Bronchial perfusion of isolated lung as a method for studying pharmacologic reactions of bronchiolar muscle".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 25, 692-695.
73. SOLMYO, A.P. et WOO, C. (1967)
"Adrenergic auto-inhibition of the effect of norepinephrine on avian pulmonary artery".
J. Pharm. Pharmacol., 19, 1, 59-61.
74. TAPLIN, G.V. ; GROPPER, A.L. et SLOTT, G. (1949)
"Micropowered aminophylline or theophylline inhalation therapy in chronic bronchial asthma. Evaluation by recorded vital capacity changes".
Annals. of Allergy, 513-539.
75. WARNANT, H. (1929)
"Recherches pharmacologiques sur les muscles bronchiques du poumon normal et sensibilisé".
C.R. Soc. Biol., 101, 491-492.
76. WELLENS, D. (1965)
"Dilatation de la trachée isolée du cobaye par des agents pharmacodynamiques".
J. Physiol., 57, 5, 719-720.
77. WIDDICOMBE, J.G. (1963)
"Regulation of tracheobronchial smooth muscle".
Physiol. Rev., 43, 1, 1-37.
78. WINDER, C.V. et KAISER, M.E. (1948)
J. Pharmacol., 23, 86.
79. WYSS, O.A.M. (1952)
"La motilité de la paroi bronchique".
Bronches, 2, 101-151.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	PAGE
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : POSITION DU PROBLEME</u>	4
<u>I - PROPRIETES INHIBITRICES MUSCULAIRES DES ADRE- NERGIQUES -</u>	5
1) <u>Dualité α et β</u>	5
2) <u>Propriétés inhibitrices musculaires des adrénergiques sur les fibres lisses .</u>	7
3) <u>Effets bronchomoteurs des adrénérquiques</u>	9
<u>II - PROPRIETES INHIBITRICES MUSCULAIRES DE LA THEOPHYLLINE -</u>	10
1) <u>Mode d'action</u>	10
2) <u>Action de la théophylline sur la fibre lisse</u>	12
3) <u>Action de la théophylline sur la broncho- motricité</u>	14
<u>DEUXIEME PARTIE : METHODE PERSONNELLE</u>	16
<u>I - RAPPEL DES DIFFERENTES METHODES D'ETUDE -</u>	17
1) <u>Sur organe isolé</u>	17
2) <u>In vivo</u>	18
<u>II - TECHNIQUE PERSONNELLE -</u>	19
<u>Description de notre technique</u>	19
<u>III - DISCUSSION DE CES METHODES -</u>	21
1) <u>Avantage de notre méthode</u>	21

2) <u>Discussion</u>	22
<u>TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION</u>	24
I - <u>EFFETS BRONCHOMOTEURS DES ADRENERGIQUES -</u>	25
1) <u>Noradrénaline</u>	25
2) <u>L'adrénaline</u>	26
3) <u>Utilisation de β-stimulants sélectifs</u>	26
II - <u>ETUDE DES EFFETS COMPARES DE LA THEOPHYLLINE</u>	28
<u>ET DE L'ISOPRENALINE PAR VOIE AEROSOL -</u>	
1) <u>Isoprénaline sulfate (Aleudrine*) par voie</u>	29
<u>aérosol.</u>	
2) <u>Théophylline en aérosol</u>	35
<u>CONCLUSIONS ET RESUME</u>	41
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	45

